

Eesti Arst 2006; 85 (3): 148–154

Multiresistentse tuberkuloosi ravi kulutulusus ja ravitulemused erinevate ravistrateegiate rakendamisel

Kai Kliiman¹, Alan Altraja¹, Rosella Centis², Giovanni B. Migliori², Vahur Hollo³, Katherine Floyd⁴ – ¹TÜ kopsukliinik, ²WHO koostöökeskus, Tradate, Itaalia, ³Tuberkuloosiandmekogu, Tallinn, ⁴Maailma Terviseorganisatsioon, Genf, Šveits

multiresistentne tuberkuloos, DOTS-strateegia, DOTS-Plus strateegia, ravi kulutulusus

Järjest laialdasemalt rakendatakse multiresistentse tuberkuloosi haigete raviks DOTS-Plus strateegiat, kasutades teise rea ravimeid, kuid teadmised nende efektiivsuse ja kulutulususe kohta on vähesed. Uuringus hinnati alates 2001. a augustist Eestis rakendatud DOTS-Plus strateegia tõhusust, maksumust ja kulutulusust võrreldes 3 alternatiivset ravistrateegiat: DOTS-Plus strateegia, pre-DOTS-plus strateegia ja DOTS-strateegia. Kulud arvutati 2002. a kehtinud hindades, tõhususe näitajateks olid tuberkuloosist põhjustatud surmade arv, kaotatud haiguskoormus ja kulutulususe näitajaks säätatud haiguskoormuse maksumus. Saadud andmete alusel võib väita, et kasutades DOTS-Plus strateegiat, on võimalik oluliselt parandada multiresistentse tuberkuloosi haigete ravitulemusi ning võrreldes teiste võimalustega on see kulutulusaim.

Suur multiresistentse tuberkuloosi (MDR-TB) esinemissagedus nii Eestis kui ka teistes endise Nõukogude Liidu vabariikides on tuntud tõsiasi, kuid tänu MDR-TB suurele levimusele mitmetes muudiski regioonides ja raskesti lahendatavatele raviküsimustele on probleem kuulutatud oluliseks kogu maailmas. Viimaste aastate jooksul on sotsiaalpoliitika, majandusliku ja tervishoiu valdkonnaga seonduvad muutused tekitanud Eestis ainulaadse olukorra, mis seisneb MDR-TB juhtude erakordselt suures esinemissageduses eelnevalt tuberkuloosivastast ravi mittesaanud (nn esmane multiresistentsus), eriti aga eelnevalt ravi saanud haigusjuhtude puhul (nn omandatud multiresistentsus), moodustades vastavalt 14,7% ja 33,3% kõigist 2004. aastal bakterioloogiliselt kinnitatud haigusjuhtudest (tuberkuloosiandmekogu andmed).

Praegu puudub kogu maailmas MDR-TB haigete ravimise kogemus kogu riigi tasandil, rääkimata ravi jälgimise ja hindamise ökonoomilistest kriteeriumidest, mis oleksid rakendatavad ning tagaksid efektiivse ravi Eesti oludes või nendega

sarnanevates sotsiaal-majanduslikes tingimustes. Maailma Terviseorganisatsioon (WHO) soovib tuberkuloosi kontrolliks DOTS-strateegiat (*Directly Observed Treatment, Short-course*, otseselt kontrollitava ravi lühike ravikuur), mille kasutamisel enamik mitte-MDR-TB põdevatest patsientidest paraneb. DOTS-strateegia rajaneb viiel põhiprintsiibil: 1) valitsuse toetus tuberkuloositõrje-programmidele, 2) prioriteet tuberkuloosijuhtude passiivse (haige pöördumisel) ja riskirühmades aktiivse avastamise suhtes, 3) standarditud 6–8kuuliste otseselt kontrollitava ravi (OKR) skeemide kasutamine, 4) kõigi vajalike tuberkuloosiravimitega varustamise tagamine ning 5) ühtne registreerimis- ja kontrollisüsteem (1).

On teada, et standarditud 6–8kuulised tuberkuloosiravi skeemid on MDR-TB haigete ravis väheefektiivsed (2). MDR-TB raviskeemis peab olema vähemalt 3 ravimit, mille suhtes *M. tuberculosis* on tundlik, raviskeemis peab sisalduma ka süstitav ravim ning ravi peab vältima vähemalt 18–24 kuud (3).

WHO töötab praegu MDR-TB raviks välja DOTS-strateegia põhimõtteid jälgivat standarditud DOTS-

Plus strateegiat. Läti Vabariigis seni rakendatud DOTS-Plus pilootprojekti kogemused näitavad, et kasutades individuaalseid raviskeeme ning DOTS-strateegiat, on võimalik edukalt ravida suurt hulka MDR-TB haigeid ka piiratud ressursi korral (4).

Eestis rakendatakse DOTS-strateegiat alates jaanuarist 2000 ning DOTS-Plus pilootprojekt on käivitunud augustist 2001. Enne 2000. aastat raviti tuberkuloosihaigeid individuaalse raviskeemi alusel, mille koostas raviarst haigustekitaja ravimitundlikkuse tulemuste alusel, ja haigete igapäevast ravimivõtmist ei kontrollitud. Andmed erinevate ravistrateegiade tulemuslikkuse ja kulutulususe kohta Eestis seni puuduvad. Seetõttu seadsime **eesmärgiks** võrrelda omavahel MDR-TB juhtude ravi tulemusi ning kulutulusust DOTS-Plus ja sellele eelnenud ravistrateegia (nn pre-DOTS-Plus) rakendamisel ning teiselt poolt võrrelda saadud andmeid mitte-MDR-TB (DOTS-strateegial põhinev) ravi tulemuste ja kulutulususega.

Uurimismaterjal ja -meetodid

Kolme erineva alternatiivse strateegia (DOTS-Plus, pre-DOTS-Plus ja DOTS) võrdlemiseks moodustati vastavatest patsientidest kohordid. DOTS-Plus ja DOTS strateegia võrdlemiseks valiti kummalgi juhul juhuslikkuse printsiibil 100 haiget ajavahemikul augustist 2001 kuni augustini 2002 tuberkuloosivastast ravi alustanute seast, kes said ravi rohkem kui ühe kuu. Ravi alustas sellel perioodil kokku 149 multiresistentset (DOTS-Plus) ja 543 mitte-MDR-TB haiget (DOTS). DOTS-Plus-eelse perioodi hindamiseks moodustati nn pre-DOTS-Plus kohort, võttes uuringusse kõik 1995., 1996. ja 1997. aastal Lõuna-Eestis diagnoositud MDR-TB haiged, kelle ravidokumentatsioon oli kättesaadav. Niisuguse haigete valiku pre-DOTS-Plus kohorti tingis asjaolu, et vastavate haigustekitajate ravimitundlikkus oli määratud Rootsis (*Swedish Institute for Infectious Disease Control*) ning tulemused olid usaldatavad ja võrreldavad DOTS-Plus kohordi omadega. Pre-DOTS-Plus kohordi 17 haige (32%) haigustekitajaid oli testitud üheksa tuberkuloosivastase ravimi suhtes (nagu kõiki DOTS-Plus kohordi haigeid), 18 (33%)

haige haigustekitajaid oli testitud üksnes 4 esimese rea preparaadi suhtes.

Ravi tõhususe hindamiseks kasutati WHO tuberkuloosi ravi tulemuste määratlusi (5, 6), tuberkuloosist põhjustatud surmade arvu ja kaotatud haiguskoormust (*disability adjusted life years-lost, DALYs-lost*). Haiguskoormus on surmade tõttu kaotatud eluaastate ja haigestumise tõttu kaotatud täie tervise juures elatud eluaastate summa teatud ajaühiku, tavaliselt aasta vältel (7). Kulutulususe näitajaks valiti säästetud haiguskoormuse maksumus (*cost per DALY averted*). Kirjeldatud metoodikat on varem kasutatud kroonilise tuberkuloosiga patsientide teise rea preparaatidega ravi kulutulususe hindamiseks Peruu (8). Hindamaks ravitulemusi teise rea tuberkuloosiravimite puudumisel tehti analüüs teoreetilise kohordi baasil (2, 9), arvestades andmeid nakkusohtliku perioodi kestuse ja transmissiooni kohta. Kõik kulud arvutati 2002. aastal tervishoiusüsteemis kehtinud hindadele tuginedes. Tervishoiusüsteemi kulude hulka kuulusid tuberkuloosiravimite, nende kõrvaltoimete leevendamiseks vajalike ravimite, voodipäevade, OKR-visiitide, mükobakterioloogiliste uuringute, radioloogiliste ja laboratoorsete uuringute, töövõimetusperioodil makstud hüvitiste kulud ning muud kulud (eriarsti visiidid, bronhoskoopia, audiomeetria, EKG, tuberkuloosiga seotud kirurgilised manipulatsioonid). DOTS-Plus ja DOTS kohordile lisati ka tuberkuloositõrje-programmi üldkulud ning personalikoolituse kulud. Kõikide patsientide ravikulud arvutati eraldi, seejärel leiti kohordi keskmine kulu ühe patsiendi kohta.

DOTS-Plus ja DOTS kohortide analüüsiks kasutatud andmed pärinesid Eesti tuberkuloosiregistrist, haigete ravikaartidelt ja haigekassa andmebaasist. Tuberkuloositõrje-programmi üldkulude ning personali koolituskulude arvutamiseks vajalikud andmed saadi programmi personali intervjuerides. Pre-DOTS-Plus kohordi andmed koguti patsientide haiguslugudest ja ambulatoorsetest kaartidest. Kuna andmed selle kohordi haigetele makstud töövõimetushüvitise kohta ei olnud kättesaadavad, lisati nende ravikuludele DOTS-Plus kohordile arvutatud keskmine töövõimetushüvitis

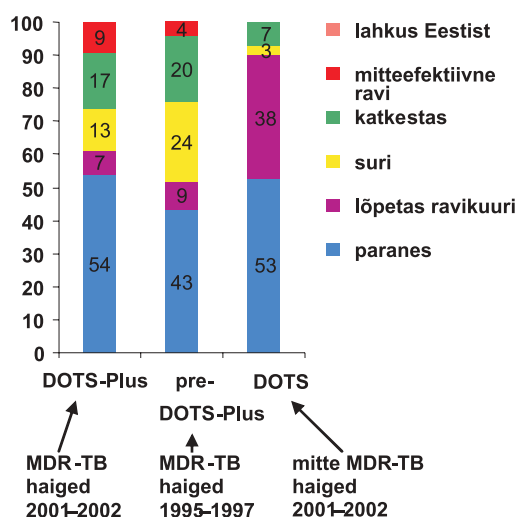
Tabel 1. Erinevate kohortide iseloomustus

	DOTS-Plus (n = 100)	Pre-DOTS-Plus (n = 54)	DOTS (n = 100)
Meeste osakaal (%)	73	63	64
Keskmine vanus (aastate)	45,1	48,9	46,7
mehed	46,6	50,3	47,2
naised	41,6	48,9	46,6
Ravikindlustuse olemasolu (%)	64	78	57
Kopsuvälise tuberkuloosi osakaal (%)	5	7,4	6
Keskmine resistentsus preparaadi suhtes	5,3 (vahemik 2–9)	3,7 (vahemik 2–7) ¹	1,6 (vahemik 0–3)

¹Tegemist on teadaoleva ravimiresistentsusega. 32% pre-DOTS-Plus kohordi haigete haigustekitajad olid testitud üheksa tuberkuloosivastase preparaadi suhtes (nagu kõik DOTS-Plus kohordi haigedki), kuid 33% haigustekitajatest olid testitud üksnes 4 esimese rea preparaadi suhtes. Tõenäoliselt oli tegelik ravimiresistentsus DOTS-Plus ja pre-DOTS-Plus kohortides võrreldav.

patsiendi kohta. Kogu tervishoiusüsteemi kulu, efektiivsuse ja kulutuluse näitajate arvutamisel teostati arvutused ühe aasta vältel ravi alustanud MDR-TB kohordi kohta (149 juhtu). Näitajate arvutamisel arvestati transmissiooni ning teisest haigusjuhtude ravikulud. Kulutuluse analüüsiks kasutati @RISK 4.5 tarkvara (Palisade Corporation, Newfield, NY, USA).

Kohortide andmeid võrreldi omavahel, kasutades suhtemuutujate korral χ^2 -testi ja skalaarsete muutujate korral Kruskali-Wallise testi. Kahe kohordi omavaheliseks võrdluseks rakendati vastavalt Fisheri täppistesti ja Manni-Whitney U-testi. Statistiliseks andmetötluseks kasutati tarkvarapaketti SPSS (versioon 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).



Joonis 1. Erinevate kohortide ravitulemuste suhteline jaotumus (%).

Tulemused

Patsientide iseloomustus erinevates rühmades. Erinevad kohordid olid statistiliselt sarnased haigete demograafiliste näitajate ja kopsuvälise tuberkuloosi osakaalu poolest (vt tabel 1), kuid ravikindlustatuid oli suhteliselt enam pre-DOTS-Plus patsientide hulgas ($p = 0,037$).

Ravitulemused erinevates kohortides, lähtudes WHO määratlustest. Soodsa lõppe osakaal (paranes + lõpetas ravikuuri) oli ootuspäraselt suurim DOTS-kohordis (89,7%) ($p < 0,001$) (vt jn 1). MDR-TB patsientide seas ületas soodsa lõppe seisukohast DOTS-Plus kohort (60,4%) pisut pre-DOTS-Plus kohordi (51,9%), kuigi statistilist erinevust nende kahe MDR-TB kohordi vahel ei ilmnenud. Surmade osakaal erines kohorditi ($p < 0,001$), suurim oli see pre-DOTS-Plus kohordis (24,1%), kus see erines DOTS-Plus ($p = 0,039$) ja DOTS kohordi ($p < 0,001$) omast. DOTS-Plus ja DOTS strateegiate vahel surmade osakaalu seisukohast statistilist erinevust ei olnud.

Ravi kulu ühe patsiendi kohta. Näitaja oli kohorditi statistiliselt erinev ($p < 0,001$): suurim oli see kulu DOTS-Plus kohordis, järgnesid pre-DOTS-Plus ja DOTS (vt tabel 2). Kaks MDR-TB kohorti erinesid statistiliselt ravikulude poolest ka omavahel: ravi kulu ühe patsiendi kohta oli oluliselt suurem DOTS-Plus kohordis ($p < 0,001$, Manni-Whitney test). Muude kulude suurus oli pre-DOTS-Plus kohordis suurem võrreldes DOTS-Plus kohordiga, sest 4 haigel (7% kõigist) rakendati kirurgilist ravi (kopsu

Tabel 2. Ravi kulud patsiendi kohta erinevate ravistrateegiatega korral

Ravi strateegia	DOTS-Plus (n = 100)		Pre-DOTS-Plus (n = 54)		DOTS (n = 100)	
	kr	%	kr	%	kr	%
Kogu ravi kulu patsiendi kohta	132110	100	72931	100	50718	100
Ravimid	32664	25	13417	18	759	1,5
Hospitaliseerimine ¹	66117	50	49554	68	25865	51
OKR ²	13112	10	899	1	6734	13
Programmi üldkulu	9051	7			9051	18
Töövõimetushüvitis	3317	3	3317	5	3431	7
Mükobakterioloogilised uuringud	2870	2	2277	3	1510	3
Koolitus	1888	1			1888	4
Radioloogilised ja laboratoorsed uuringud	1747	1	1881	3	833	2
Kõrvaltoimete ravimid	174	0,1	28	0	104	0,2
Muud kulud ³	1170	1	1558	2	543	1

¹ Keskmine voodipäevade hulk haige kohta: vastavalt 192 DOTS-Plus, 132 pre-DOTS-Plus ja 62 DOTS.

² Ambulatoorse OKR-visitide ja koduvisitide hulk keskmiselt haige kohta: DOTS-Plus 171 ja 0,4, pre-DOTS-Plus 59 ja 11, DOTS 87 ja 0,9.

³ Muud kulud – eriarstivisiidid, bronhoskoopia, audiomeetria, EKG, kirurgilised protseduurid.

Tabel 3. Kasutatud ravimite arv, ravikuuri pikkus ja nakkusohtlikkuse perioodi pikkus positiivse ravitulemusega (paranes + lõpetas ravikuuri) haigetel

	DOTS-Plus (n = 70)	Pre-DOTS-Plus (n = 28)	DOTS (n = 87)
Keskmine ravimite arv	5,7 (samaaegselt 5–8)	5 (samaaegselt 2–8)	4,2 (samaaegselt 3–7)
Keskmine ravikuuri pikkus päevades	578 (vahemik 394–854)	509 (vahemik 268–833)	235 (vahemik 164–493)
Keskmine nakkusohtliku perioodi pikkus päevades	21 (maksimaalselt 179)	25,7 (maksimaalselt 304)	26,4 (maksimaalselt 159)

resektsioon või pulmonektoomia). DOTS-Plus kohordis rakendati kirurgilist ravi vaid 1% haigetest.

Kasutatud raviskeemid. Ainult bakterioloogiliselt (külvi alusel) positiivseid haigeid oli nii DOTS-Plus kui DOTS kohordis võrdsest 43%, pre-DOTS-Plus kohordis oli niisuguste patsientide osakaal 35%. Kasutatud tuberkuloosivastaste ravimite arv ja keskmine ravikuuri pikkus positiivse ravitulemusega haigetel oli kõikides kohortides statistiliselt erinev ($p < 0,001$ mõlema näitaja osas) (vt tabel 3). Nii kasutatud ravimite arv ($p < 0,001$) kui ka ravikuuri pikkus ($p < 0,001$) olid DOTS-Plus kohordis suuremad kui pre-DOTS-Plus kohordis. Nakkusohtlikkuse perioodi pikkuse (aeg ravi algusest negatiivse röga-äigepreparaadi tulemuseni) poolest kohordid omavahel statistiliselt ei erinevad.

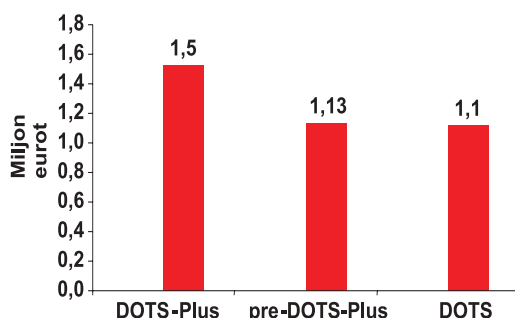
Kogu tervishoiusüsteemi kulu, efektiivsuse ja kulutulususe näitajad. Aasta jooksul diagnoositud MDR-TB juhtude raviga seotud tervishoiusüsteemi kogukulu on kujutatud joonisel 2. Tuberkuloosist põhjustatud surmade arv ühe aasta vältel ravi alustanud MDR-TB haigete seas erinevate

strateegiatega rakendamisel oli väikseim DOTS-Plus ning suurim DOTS strateegia rakendamisel (vt jn 3). Kaotatud haiguskoormus (*DALY s/osa*) ühe aasta vältel ravi alustanud MDR-TB haigete kohta on väikseim DOTS-Plus strateegia rakendamisel ning suurim DOTS-strateegia kasutamisel (vt jn 4). Kulutulususe aspektist on DOTS-Plus strateegia maksumus säästetud haiguskoormuse kohta (*cost per DALY averted*) võrreldes pre-DOTS-Plus strateegiaga 546 eurot ning võrreldes DOTS-strateegiaga 422 eurot (vt jn 5).

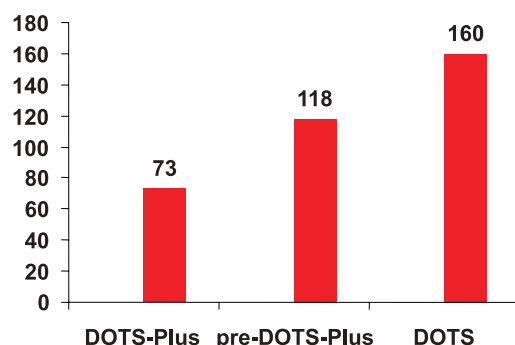
Arutelu

Käesoleva, Eestis korraldatud kulutulususe uuringu kohaselt on DOTS-Plus tõhusaim strateegia võrrelduna nii varasema MDR-TB haigete raviga individuaalsete raviskeemide järgi kui ka DOTS-strateegiaga. Teadaolevalt on seni lisaks Eesti uuringule tehtud veel analoogne DOTS-Plus kulutulususe uuring Tomskis, kuid selle uuringu andmed on veel publitseerimata.

Kasutades DOTS-Plus strateegiat, on võimalik saavutada positiivne ravitulemus vähemalt 60%-l MDR-TB haigetest. 2005. aastal publitseeritud Euroopa



Joonis 2. Kogu tervishoiusüsteemi kulu eri strateegiatega ravimiseks. Andmed on arvatud eri strateegiatega kasutamisel ühe aasta jooksul ravi alustanud MDR-TB haigete kohta (149 haigusjuhtu), arvestades eelnevalt esitatud iga strateegia ravitulemusi ning nakkusohtlikkuse perioodi pikkust. Näitajate arvutamisel on arvestatud ka transmissioonist tingitud teiste haigusjuhtude ravikulud. Hindamaks MDR-TB haigete ravitulemusi teise rea tuberkuloosiravimite puudumisel (DOTS strateegia) on tehtud analüüs teoreetilise kohordi baasil.



Joonis 3. Tuberkuloosist põhjustatud surmade arv. Andmed on arvatud eri strateegiatega kasutamisel ühe aasta jooksul ajavahemikul augustist 2001 kuni augustini 2002 tuberkuloosivastast ravi alustanud MDR-TB haigete kohta (149 haigusjuhtu), arvestades ka transmissioonist tingitud teiseid haigusjuhte.

riikide MDR-TB haigete positiivsed ravitulemused on ulatunud 39%st Itaalias (10) 66%ni Lätis (4).

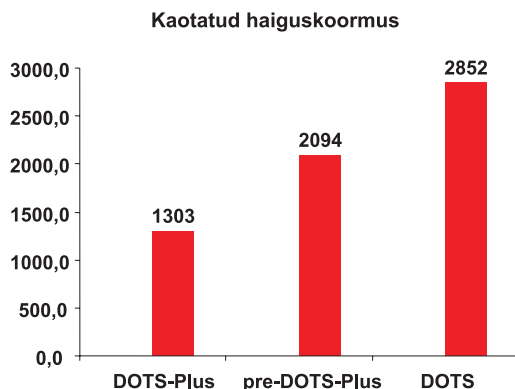
Võrreldes pre-DOTS-Plus ja DOTS-Plus kohortide ravitulemusi, nähtub, et kuigi statistiline erinevus nende vahel puudub, on MDR-TB ravi tulemused ilma DOTS-Plus strateegia rakendamisetähtsusest pisut halvemad (vt jn 1). Statistiliselt oluliselt suurem on aga pre-DOTS-Plus patsientide hulgas surmade osakaal. Põhimõtteliselt sarnase tulemuseni on jõutud ka ühes varasemas, arengumaade andmetel põhinevas uuringus (11).

Kuigi DOTS-Plus kohordi ravi kaugtulemusi ei ole siinkohal veel võimalik võrdluseks esitada, kuna viimased kohorti kuulunud haiged lõpetasid ravi vähem kui aasta tagasi, viitab pre-DOTS-Plus kohordi halvemale ravi kaugtulemusele ka see, et 2005. aastaks on diagnoositud kolmel paranenud haigel (11% kõigist paranenud või ravi lõpetanud haigetest) tuberkuloosi retsidiiv (tuberkuloosiandmekogu andmed).

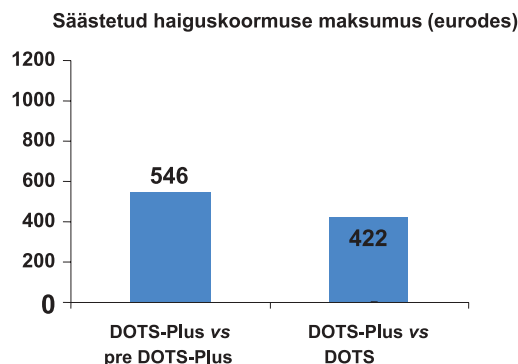
Mitte-MDR-TB haigete (DOTS-kohort) oli positiivne ravitulemus hea (89,7%), mis näitab, et Eestis on WHO seatud üleilmne eesmärk tagada vähemalt 85% tundliku haigustekitajaga bakterioloogiliselt positiivse kopsutuberkuloosiga haigete paranemine (1) saavutatav. Selle eesmärgi täitumisel on oodatav kiire tuberkuloosi suremuse, haigestumuse ja transmissiooni vähenemine ning järkjärguline esmahaigestumuse vähenemine, samuti tekib vähem omandatud ravimiresistentsust, mis omakorda muudab edasise tuberkuloosiravi edukamaks.

Võrreldes MDR-TB haigete ja mitte-MDR-TB haigete ravikulude, selgub, et esimeste ravikulud on 2,6 korda suuremad. Ravimite maksumus moodustab kogukuludest MDR-TB haigetele 25% ja mitte-MDR-TB haigetele vaid 1,5% ehk umbes 17 korda väiksema suhtelise osa. Analüüsides haigete ravikulude struktuuri (vt tabel 2), moodustab hospitaliseerimisega seotud kulu vähemalt poole kõigi kohortide kogukulust. Hea ravisoostumusega patsientidel võimaldaks ambulatoorse ravi osakaalu suurendamine statsionaarse ravi arvel tuberkuloosiga seotud tervishoiusüsteemikulude olulist edaspidist vähenemist. 2005. aastal kehtivates hindades oli ambulatoorne OKR-visit voodipäevast 8,5 korda odavam (vastavalt 77 ja 656 krooni) (12).

Käesolevad kulutulususe uuringu andmed koos Eestis ja Lätis saavutatud DOTS-Plus pilootprojektide heade ravitulemustega näitavad, et DOTS-Plus strateegia, mida WHO kavatseb tulevikus rakendada kõigis suure MDR-TB esinemissagedusega regioonides, võimaldab tõhusalt parandada MDR-TB ravitulemusi ning seeläbi vähendada infektsiooni levikut.



Joonis 4. Kaotatud haiguskoormus erinevate strateegiatega rakendamisel. Andmed on arvatud eri strateegiatega kasutamisel ühe aasta jooksul ajavahemikul augustist 2001 kuni augustini 2002 tuberkuloosivastast ravi alustanud MDR-TB haigete kohta (149 haigusjuhtu).



Joonis 5. DOTS-Plus strateegia puhul säästetud haiguskoormuse maksumus (*cost per DALY averted*) võrreldes pre-DOTS-Plus strateegiaga ja DOTS strateegiaga (eurodes). Andmed on arvatud eri strateegiatega kasutamisel ühe aasta jooksul ajavahemikul augustist 2001 kuni augustini 2002 tuberkuloosivastast ravi alustanud MDR-TB haigete kohta (149 haigusjuhtu), arvestades ka transmissioonist tingitud teisest haigusjuhtude ravikuludeid. Hindamaks MDR-TB haigete ravitulemusi teise rea tuberkuloosiravimite puudumisel (DOTS strateegia) on tehtud analüüs teoreetilise kohordi baasil.

Kokkuvõttes, kasutades DOTS-Plus strateegiat, on võimalik oluliselt parandada MDR-TB haigete ravitulemusi ning võrreldes teiste võimalustega on see kulutulusaim. Järgmisena seisab oma efektiivsust tõestanud DOTS-Plus strateegia raames ees ülesanne võrrelda ravitulemuste ja kulutulususe aspektist MDR-TB haigete ravi individuaalsete ning standarditud raviskeemidega.

Tänuavaldus

Uuringut on finantseerinud WHO projekti *“Tuberculosis monitoring and evaluation”* raames. Täname dr Kai Blöndali ja dr Manfred Danilovitšit igakülgse toetuse eest uuringu korraldamisel ning dr Anu Albrechti, dr Urve Tiidlat, dr Galina Kazminad, dr Teele Gornoid ja pr Maie Thetloffit abi eest patsientide andmete kogumisel.

Kirjandus

1. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. WHO/CDS/TB/2003.313. Geneva: World Health Organization; 2003.
2. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. JAMA 2000;283: 2537–45.
3. Guidelines for establishing DOTS-PLUS pilot projects for the management of MDR-TB. WHO/CDS/TB/2000.279. Geneva: World Health Organization; 2000.
4. Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, Zarovska E, Skripconoka V, Thorpe LE, et al. Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. Lancet 2005;365:318–26.
5. TB manual national tuberculosis programme guidelines. EUR/01/5017620. Warsaw; 2001.
6. Vink K, Altraja A, Danilovitš M, Hollo V, Jõgi R, Kliiman K jt. Tuberkuloosi diagnostika, ravi ja ravi jälgimise juhised. Tartu; 2005.
7. Vals K, Lai T, Kiivet R-A. Rahvastiku tervisekautus ehk haiguskoormus: hindamise meetoodika. Eesti Arst 2005;84(7):473–80.
8. Suarez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcon E, Rapiti E, Ramos G, et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. Lancet 2002;359:1980–9.
9. Migliori GB, Khomenko AG, Punga VV, Ambrosetti M, Danilova I, Ribka LN, et al. Cost-effectiveness analysis of tuberculosis control policies in Ivanovo Oblast, Russian Federation. Bull World Health Organ 1998;76:475–83.

10. Ferrara G, Richeldi L, Bugiani M, Cirillo D, Besozzi G, Nutini S, et al. Management of multidrug-resistant tuberculosis in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:507–13.
11. Sterling TR, Lehmann HP, Frieden TR. Impact of DOTS compared with DOTS-plus on multidrug resistant tuberculosis and tuberculosis deaths: decision analysis. *BMJ* 2003;326:574–79.
12. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. Vabariigi Valitsuse 17. jaanuari 2005. a määrus nr 3. <https://www.riigiteataja.ee/ert/act.jsp?id=839278>.

Summary

Cost-effectiveness and clinical effectiveness of different treatment strategies for multidrug-resistant tuberculosis

Background. Increasing numbers of developing/middle income countries are implementing the DOTS-Plus strategy that uses second-line drugs to treat patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). However, data on the feasibility, clinical effectiveness, cost and cost-effectiveness of the DOTS-Plus strategy is limited. More data are required to inform global and national policy development.

Aim. To evaluate the feasibility, clinical effectiveness, cost and cost-effectiveness of the national DOTS-Plus programme implemented nation-wide in Estonia since August 2001 by 3 alternative strategies.

Subjects and methods. We compared three alternative strategies: DOTS-Plus (100 randomly selected MDR-TB patients out of 149, who started their individualized treatment regimens from August 2001 through August 2002), pre-DOTS-Plus (54 patients starting individualized but not directly observed treatment defined by the individual physician during 1995–1997), and DOTS (100 randomly selected patients with non-MDR-TB out of 543 patients, who started their treatment between August 2001 and August 2002). The costs (based on prices for health care services valid in the year 2002, in EEK) and effectiveness (deaths, DALYs lost) and cost-

effectiveness (cost per DALY averted) were estimated and expressed as the additional (incremental) cost and effectiveness for the three alternative strategies.

Results. In the DOTS-Plus cohort, 61% of the patients achieved success, 17% defaulted, 13% died, and 9% failed, while among the pre-DOTS-Plus patients, the respective figures were 52, 20, 24, and 4%. Death rate was significantly lower in the DOTS-Plus cohort than in the pre-DOTS-Plus cohort ($p = 0.039$). The average costs per treated patient were 132 110 EEK (€ 8417), 72 931 EEK (€ 4647), and 50 718 EEK (€ 3232) for DOTS-Plus, pre-DOTS-Plus, and DOTS, respectively. In general, hospitalization costs were responsible for about half of the average costs per patient in all cohorts. The average cost of anti-TB drugs accounted for 25% in MDR-TB patients, whereas only 1.5% in non-MDR-TB patients. The costs per DALY averted were 8570 EEK (€ 546) and 6623 EEK (€ 422) for DOTS-Plus vs pre-DOTS-Plus and vs DOTS, respectively.

Conclusion. DOTS-Plus strategy for treatment MDR-TB using individualized drug regimens is feasible, clinically effective and cost-effective in Estonia, a middle-income country of the former Soviet Union.

kai.kliiman@kliinikum.ee